



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원번호 : 10-2003-0047104
Application Number

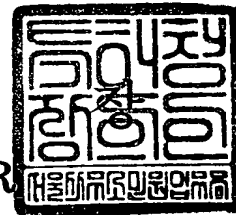
출원년월일 : 2003년 07월 11일
Date of Application JUL 11, 2003

출원인 : 학교법인 이화학당
Applicant(s) EWHA HAKDANG INCORPORATED EDUCATIONAL INSTITUTION



2003 년 12 월 05 일

특 허 청
COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2003.07.11
【발명의 명칭】	5- 리폭시게나제 억제용 약학적 조성물
【발명의 영문명칭】	PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITION OF 5-LIPOXYGENASE
【출원인】	
【명칭】	학교법인 이화학당
【출원인코드】	1-1999-047647-0
【대리인】	
【명칭】	특허법인다래
【대리인코드】	9-2003-100021-7
【지정된변리사】	박승문 , 조용식, 윤정열, 김정국, 안소영, 김희근, 권경희
【포괄위임등록번호】	2003-030845-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	박혜영
【성명의 영문표기】	PARK CH00,Hea Young
【주민등록번호】	540203-2094822
【우편번호】	120-750
【주소】	서울특별시 서대문구 대현동 이화여자대학교 약학대학
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	장현욱
【성명의 영문표기】	CHANG,Hyeun Wook
【주민등록번호】	520205-1703317
【우편번호】	706-170
【주소】	대구광역시 수성구 신매동 601 시지보성서한타운 263동 1601호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	윤주희
【성명의 영문표기】	Y00N,Ju Hee
【주민등록번호】	780215-2048139

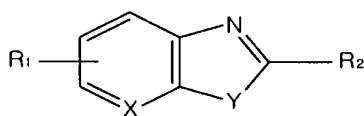
【우편번호】 151-782
【주소】 서울특별시 관악구 봉천본동 두산아파트 103동 1302호
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 주혜경
【성명의 영문표기】 JU,Hye Kyung
【주민등록번호】 770916-2675010
【우편번호】 705-812
【주소】 대구광역시 남구 대명10동 981-5번지
【국적】 KR
【공지예외적용대상증명서류의 내용】
【공개형태】 석사논문발표
【공개일자】 2003.02.28
【심사청구】 청구
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 특허법인다래 (인)
【수수료】
【기본출원료】 20 면 29,000 원
【가산출원료】 13 면 13,000 원
【우선권주장료】 0 건 0 원
【심사청구료】 9 항 397,000 원
【합계】 439,000 원
【감면사유】 학교
【감면후 수수료】 219,500 원
【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 공지예외적용대상(신규성상실의예외, 출원시의특례)규정을 적용받기 위한 증명서류_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 하기 화학식(1)으로 표현되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 5-리폭시게나제 억제용, 특히 천식의 예방, 치료 및 치료보조의 용도로 사용되는 약학적 조성물에 관한 것으로서, 상기의 조성물은 5-리폭시게나제 효소의 작용을 억제함으로써 루코트리엔의 생성을 저해하여 천식과 같은 루코트리엔 관련 질환의 예방, 치료 및 치료보조의 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

<화학식 1>



상기 화학식에서 X, Y, R₁ 및 R₂는 본 명세서의 상세한 설명에서 정의한 바와 같다.

【색인어】

5-리폭시게나제 억제, 루코트리엔, 아라키돈산 대사, 천식

【명세서】

【발명의 명칭】

5-리폭시게나제 억제용 약학적 조성물{PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITION OF 5-LIPOXYGENASE}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <1> 본 발명은 하기의 화학식(1)으로 표현되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 5-리폭시게나제 억제용, 특히 천식과 같은 루코트리엔 관련 질환의 예방, 치료 및 치료보조의 용도로 사용되는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- <2> 루코트리엔은 다수의 생물활성을 가지는 산화된 다불포화 지방산으로서, 칼슘작용에 의하여 세포막에서 떨어져 나온 아라키돈산(arachidonic acid)으로부터 여러 단계를 거쳐 대사되어, 다양한 생물활성을 나타내는 염증 매개인자 중의 한 부류의 물질로서 생합성된다.
- <3> 우선 첫 단계로서, 아라키돈산으로부터 5-리폭시게나제의 작용에 의하여 불안정한 에폭사이드 중간체인 루코트리엔 A_4 (LTA_4)를 생성되고, 이 루코트리엔 A_4 는 두 가지 경로를 거쳐 각각 루코트리엔 B_4 및 루코트리엔 C_4 , D_4 , E_4 로 변화한다.
- <4> 상기 첫번째 경로를 통해 생성되는 루코트리엔 B_4 (LTB_4)는 LTA_4 의 가수분해효소에 의한 수화에 의하여 생성되는 생활성 화합물이다. 당해 화합물은 다형핵 백혈구(polymorphonuclear leukocyte) 등의 염증세포에 대하여 화학주성(chemotaxis)을 나타내며 염증세포의 탈과립화

(degranulation)와 응집을 야기한다. 또한, 루코트리엔 B₄는 혈관 투과성을 증가시켜 부종을 형성시킨다.

- <5> 상기 두번째 경로를 통해 생성되는 루코트리엔 C₄, D₄ 및 E₄ 중, LTC₄는 LTC₄ 합성효소에 의하여 LTA₄의 에폭사이드에 글루타티온이 첨가되어 생성되고, 이러한 LTC₄의 펩티드 부위를 대사성 변화시킴으로써 LTD₄ 및 LTE₄가 생성된다. 이들 세 가지 루코트리엔은 과민증현상의 저속반응물질(slow reaction substance)의 주요한 성분이며, 긴급한 과민반응에 영향을 끼친다. 이들 화합물은 또한, 평활근의 수축을 야기하고 점액 분비를 증가시키며 혈관 투과를 증가시킨다.
- <6> 이러한 루코트리엔의 생물학적 효과는 천식, 낭포성 섬유화, 만성기관지염, 통풍, 류마치스성 관절염, 기관지염, 알레르기성 비염, 건선 등의 피부질환, 관절염, 염증성 장질환 등에 중요한 역할을 하며 패혈증, 심근허혈증, 심장과민증, 뇌혈관경련, 허혈증 등을 포함한 다양한 심폐질환에 관련되는 것으로 알려져 있다.
- <7> 이 중에서, 천식은 루코트리엔이 중추적인 역할을 한다는 가장 믿을 만한 증거가 있는 질환이므로 대부분의 루코트리엔 연구의 초점이 이 분야에 맞추어지고 있다.
- <8> 특히, LTC₄와 LTD₄은 인체 기도에 대해서 매우 강력한 기관지 수축 작용을 나타내는데, 히스타민보다 1000배 이상 강력한 것으로 알려져 있다. 이들 화합물들은 인체 기도에서 강력하게 점막분비를 촉진하고, 모세혈관 투과성을 증가시킨다. 이러한 결과는 천식환자의 체액에서의 루코트리엔이 높은 수준으로 나타나고, 그 함량과 질환의 심각성이 밀접한 상관관계를 나타냄으로써 알 수 있다.

- <9> 한편, 5-리폭시게나제는 호중구(neutrophils), 호산구(eosinophils), 호염기구(basophils), 단핵구(monocytes), 대식세포(macrophages), 비만세포(mast cells), 그리고 B 림프구(lymphocytes)에 한정되어 분포한다. 반면에, LTA_4 가수분해효소, LTC_4 합성효소는 좀더 다양한 조직에 널리 분포되어 있다.
- <10> 그러므로, 5-리폭시게나제 효소의 작용을 선택적으로 억제할 수 있는 약물의 경우, 루코트리엔의 생합성을 초기단계에서 보다 효과적으로 차단하여 염증반응이나 천식 등에 유효한 치료제로서 이용할 수 있을 것으로 보인다.
- <11> 본 발명과 관련한 최근 연구동향을 살펴보면, a) 5-리폭시게나제의 억제, b) 5-리폭시게나제 활성 단백질(5-lipoxygenase activating protein, FLAP)의 억제, c) 펩티딜 루코트리엔(LTD_4) 수용체 길항제(예; montelukast, pranlukast, zafirlukast), d) LTB_4 수용체 길항제의 개발 등에 많은 노력이 경주되고 있다.
- <12> 최근 5-리폭시게나제의 억제를 목적으로 한 약물로서 질루톤(zileuton)과 E6080이 있으며, 그 외에 A-61443, BW-755c, A-63162, MK-886, MK-591, WY-50,295, ZD5138 등의 물질들이 5-리폭시게나제 억제제로서 개발 과정에 있고 임상시험 중이다.
- <13> 질루톤은 애보트 라보라토리즈(Abbott Laboratories)에서 합성한 약물로서 1997년 7월에 미국식약청(FDA)에 접수되었으며, 5-리폭시게나제 억제능을 가진 천식치료제로서는 최초의 시판약물이다. 또한, E6080은 일본 에이자이사(Eisai Co. Ltd.)가 개발한 선택성이 크고 경구투여 가능한 강력한 5-리폭시게나제의 억제제로서 LTB_4 , LTC_4 의 방출을 저해한다.

<14> 따라서, 루코트리엔의 생합성을 효과적으로 저해하는 5-리폭시게나제 억제용 치료제는 루코트리엔이 주요한 역할을 하는 천식 등의 질병과 다른 염증성 질환의 치료에 보다 효율적일 것이므로 이러한 치료제의 개발이 절실히 요청되고 있다.

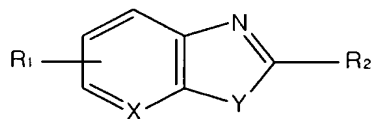
【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<15> 본 발명의 목적은 화학식(1)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물의 5-리폭시게나제 억제 용도, 특히 천식의 예방제, 치료제 및 치료보조제로서의 새로운 용도를 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

<16> 본 발명은 하기 화학식(1)으로 표시되는 화합물 또는 그의 약리학적으로 허용되는 부가염을 유효성분으로 포함하는 5-리폭시게나제 억제용 약학적 조성물을 제공한다.

<17> 【화학식 1】

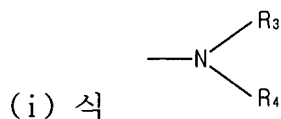


<18> 본 명세서 전반에 걸쳐 화학식(1)에서 이용된 기호의 의미는 다음과 같다.

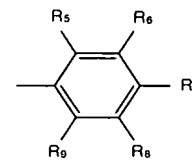
<19> X는 CH 또는 질소원자이고, Y는 황원자 또는 산소원자이며, R₁은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 수산기, 저급 알콕시기, 히드록시 저급알킬기, 또는 저급 알카노일기 등이다.

<20> 또한, R₂은 하기의 항목 (i)내지 (v)에서 정의된 기 중 하나일 수 있다.

<21>

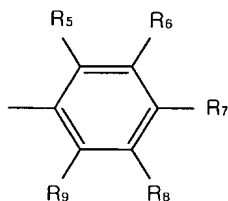


<22>



상기 식에서 R_3 은 수소원자, 저급알킬기 등을 의미하며, R_4 은 식 (식중 R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 은 동일하거나 다르며 각각 수소원자, 저급알킬기, 할로젠화저급알킬기, 할로젠 원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 머캅토기, 저급알킬 머캅토기, 할로젠화저급알킬 머캅토기, 페닐 아조기, 저급 알킬페닐 아조기, 저급 알카노일기, 수산기, 저급 알콕시기, 또는 히드록시 저급알킬기 동일 수 있다)으로 표시되는 기이다.

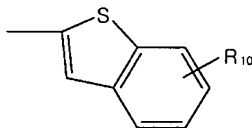
<23>



(ii) 식

<24> 상기 식에서 R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 은 상기 (i)에서와 동일하다.

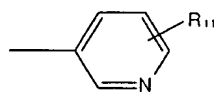
<25>



(iii) 식

<26> 상기 식에서 R_{10} 은 수소원자 또는 저급알킬기 등이다.

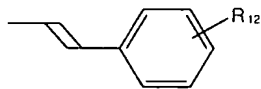
<27>



(iv) 식

<28> 상기 식에서 R_{11} 은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원자, 머캅토기, 또는 저급알킬 머캅토기 등이다.

<29>

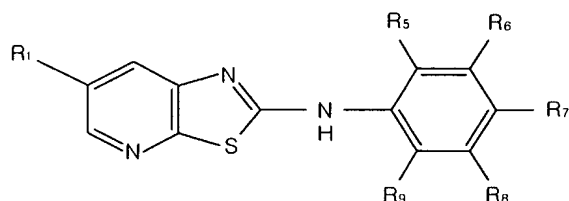


(v) 식

<30> 상기 식에서 R_{12} 은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 또는 저급 디알킬아미노기, 저급 알카노일기, 수산기, 저급 알콕시기, 또는 히드록시 저급알킬기 등이다.

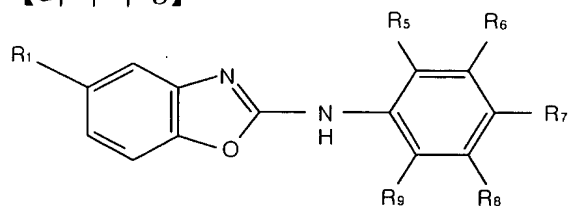
<31> 바람직한 화합물로는 다음과 같은 것이 있다.

<32> 【화학식 2】



<33> 상기 식에서 R_1 은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 수산기, 저급 알콕시기, 히드록시 저급알킬기, 또는 저급 알카노일기 등이고; R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 은 동일하거나 다르며, 각각 수소원자, 저급알킬기, 할로젠화저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 머캅토기, 저급알킬 머캅토기, 할로젠화저급알킬 머캅토기, 페닐 아조기, 저급 알킬페닐 아조기, 저급 알카노일기, 수산기, 저급 알콕시기, 또는 히드록시 저급알킬기 등이다.

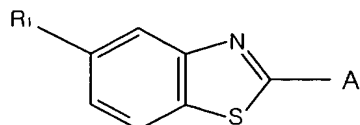
<34> 【화학식 3】



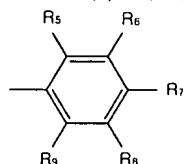
<35> 상기 식에서 R_1 은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 수산기, 저급 알콕시기, 히드록시 저급알킬기, 또는 저급 알카노일기 등이고; R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 은 동일하거나 다르며, 각각 수소원자, 저급알킬기, 할로젠화저급

알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 머캅토기, 저급알킬 머캅토기, 할로젠화저급알킬 머캅토기, 페닐 아조기, 저급 알킬페닐 아조기, 저급 알카노일기, 수산기, 저급 알콕시기, 또는 히드록시 저급알킬기 등이다.

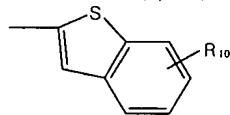
<36> 【화학식 4】



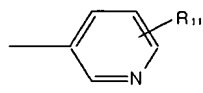
<37> 상기 식에서 R₁은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 수산기, 저급 알콕시기, 히드록시 저급알킬기, 또는 저급 알카노일기 등



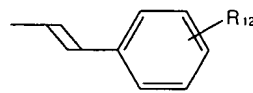
이고; A는 식 (식중 R₅, R₆, R₇, R₈, R₉은 동일하거나 다르며 각각 수소원자, 저급알킬기, 할로젠화저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 머캅토기, 저급알킬 머캅토기, 할로젠화저급알킬 머캅토기, 페닐 아조기, 저급 알킬페닐 아조기, 저급 알카노일기, 수산기, 저급 알콕시기, 또는 히드록시 저급알킬기 등이다)으로 표



시되는 기, 식 (식중 R₁₀은 수소원자 또는 저급알킬기 등이다)으로 표시되는



기, 식 (식중 R₁₁은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원자, 머캅토기, 또는 저급알



킬 머캅토기 등이다)로 표시되는 기 및 식 (식중 R₁₂은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 또는 저급 디알킬아미노기, 저급 알카노일기, 수산기, 저급 알콕시기, 또는 히드록시 저급알킬기 등이다)로 표시되는 기 중에서 선택되는 하나일 수 있다.

- <38> 본 발명의 화학식(1)내지 화학식(4)에 있어서, 상기 R_1 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , 및 R_{12} 의 정의에 사용된 "저급알킬기" 용어는 1 내지 6개의 탄소원자로 구성된 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미하며 그 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 이차부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 3차펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 1,2-디메틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,2,2-트리메틸프로필, 1-에틸-1-메틸프로필 및 1-에틸-2-메틸프로필기가 있다. 그중에서, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필기가 바람직하다.
- <39> 상기 R_1 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} , 및 R_{12} 의 정의에 사용된 "할로젠원자" 용어는 불소, 염소, 브롬, 요오드를 의미하며 그 중에서 불소, 염소가 바람직하다.
- <40> 상기 R_1 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 및 R_{12} 의 정의에 사용된 "저급 디알킬 아미노기" 용어는 상술한 저급알킬기에서 유도된 저급 디알킬아미노기를 의미하며, 특히 디메틸아미노기가 바람직하다.
- <41> 상기 R_1 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 및 R_{12} 의 정의에 사용된 "저급 알콕시기" 용어는 1 내지 6개의 탄소원자로 구성된 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기를 의미하며 그 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 이차부톡시, 3차부톡시, 펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 네오펜틸옥시, 3차펜틸옥시, 1-메틸부톡시, 2-메틸부톡시, 1,2-디메틸프로폭시, 헥실옥시기 등이 있다. 그중에서 메톡시, 에톡시기가 바람직하다.
- <42> 상기 R_1 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , 및 R_{12} 의 정의에 사용된 "히드록시 저급알킬기" 용어는 1 내지 6개의 탄소원자로 구성된 상술한 저급 알킬기와 저급 알킬기의 탄소원자의 어떤 것에 연

결된 히드록시기로 이루어진 작용기를 의미하며, 특히 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 1-히드록시에틸 및 3-히드록시프로필기가 바람직하다.

<43> 상기 R₁, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₂의 정의에 사용된 "저급 알카노일기" 용어는 1 내지 6개의 탄소원자로 구성된 상술한 저급 알킬기가 카보닐기의 탄소에 연결되어 이루어진 작용기를 의미하며, 특히 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 바레틸, 이소바레틸, 피바로일기가 바람직하다.

<44> 상기 R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉의 정의에 사용된 "할로젠화저급알킬기" 용어는 1 내지 6개의 탄소원자로 구성된 상술한 저급 알킬기의 수소 중 일부 또는 전체가 상술한 할로젠원소로 치환되어 이루어진 기를 의미하며, 특히 불화메틸기, 염화메틸기, 불화에틸기, 염화에틸기가 바람직하다.

<45> 상기 R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉의 정의에 사용된 "저급알킬 머캡토기" 용어는 1 내지 6개의 탄소원자로 구성된 상술한 저급 알킬기가 머캡토기의 황에 수소 대신 연결되어 이루어진 기를 의미하며, 특히 메틸머캡토기, 에틸머캡토기가 바람직하다.

<46> 상기 R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉의 정의에 사용된 "할로젠화저급알킬 머캡토기" 용어는 1 내지 6개의 탄소원자로 구성된 상술한 저급 알킬기가 머캡토기의 황에 수소 대신 연결되고 상기 저급 알킬기의 수소 중 일부 또는 전체가 상술한 할로젠원소로 치환되어 이루어진 기를 의미하며, 특히 불화메틸 머캡토기, 염화메틸 머캡토기, 불화에틸 머캡토기, 염화에틸 머캡토기가 바람직하다.

- <47> 상기 R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉의 정의에 사용된 "저급 알킬페닐 아조기" 용어는 1 내지 6개의 탄소원자로 구성된 상술한 저급 알킬기가 2 이상 치환된 페닐기와 그 페닐기에 연결된 아조기로서 이루어진 기를 의미하며, 특히 톨릴아조기, 에틸페닐 아조기가 바람직하다.
- <48> 상기에 언급된 약리학적으로 허용가능한 염은 화학식(1)의 화합물이 형성할 수 있는 치료학적으로 활성인 비독성 산부가염을 포함한다.
- <49> 이 염은 편리하게는 화학식(1)의 화합물의 염기 형태를 적합한 산, 예를 들어 할로젠화 수소산(예: 염산 또는 브롬화수소산), 황산, 질산, 인산 등의 산과 같은 무기산; 또는 예를 들면 아세트산, 하이드록시아세트산, 프로판산, 락트산, 피루빈산, 옥살산, 말론산, 석신산, 말레인산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 시클라민산, 살리실산, p-아미노살리실산, 파몬산 등과 같은 유기산으로 처리함으로써 수득할 수 있고, 이에 국한되는 것은 아니다.
- <50> 또한 상기의 약리학적으로 허용가능한 염은 화학식(1)의 화합물이 형성할 수 있는 용매 화물 및 그의 염을 포함한다. 이러한 용매화물로는 예를 들어 수화물, 알콜레이트 등이 있다.
- <51> 본 발명의 5-리폭시게나제 억제용 조성물은 이의 5-리폭시게나제 억제효과 때문에 루코트리엔 활성과 관련된 질환의 예방제, 치료제 또는 치료보조제로 유용하게 사용될 수 있다.
- <52> 구체적으로, 상기 질환에는 천식, 백일해, 건선, 관절염, 염증성 장질환, 낭포성 섬유화, 만성 기관지염, 통풍, 류마치스성 관절염, 패혈증, 심근허혈증, 심장과민증, 뇌혈관경련, 허혈증 및 알레르기성 비염 등을 포함하는 다양한 염증질환이 포함된다.
- <53> 본 발명의 5-리폭시게나제 억제용 약학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입

시켜 제조될 수 있으며, 일회 또는 여러 회에 걸쳐 경구적, 비경구적 또는 국소적으로 투여할 수 있다.

<54> 본 명세서에서 사용된 용어 "비경구적"은 제한없이, 피하주사, 정맥주사, 동맥주사 또는 주입기술을 포함한다. 또한 용어 "국소적"은 입 및 코의 점막 및 피부 등 통상의 경로에 의한 투여뿐 아니라, 흡입분무 및 직장투여를 포함한다.

<55> 상기 약학적 조성물은 고체, 반고체 또는 액체 용량 형태(예를들어, 정제, 캡셀제, 환제, 분말제, 좌제, 용액제, 엘릭서, 시럽제, 현탁제, 크림제, 함당정제, 페이스트 및 분무제 형태)일 수 있다. 본 분야에 공지되어 있듯이, 본 명세서에 기재된 5-리폭시게나제 억제제의 투여경로는 사용될 조성물의 형태에 따라 선택한다. 일반적으로, 활성 화합물의 정확한 용량의 처리 및 투여가 용이하도록 본 명세서에 기재한 억제제의 단위용량 형태를 사용하는 것이 바람직하다. 일반적으로 본 발명의 치료효과를 갖는 화합물은 총 조성물 중량에 대해 약 0.5 내지 약 90 중량% 범위의 농도수준, 즉 목적하는 단위용량을 제공하기에 충분한 양의 용량형태로 존재한다.

<56> 특정의 투여경로 및 복용량은 개인의 건강상태 또는 병리학적 소견 등에 의하여 좌우되나, 일반적으로 경구투여의 경우, 1 일 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 양을 단일 또는 다중 용량 형태로 투여한다. 비경구투여의 경우, 1 일 약 5 mg 내지 800 mg의 용량을 단일 또는 다중용량형태로 투여한다. 몇 가지 경우에는, 상기 범위 이하의 양이 더욱 적절할 수 있으며, 또 다른 경우에는, 보다 많은 양이 해롭거나 유독한 부작용을 일으킴 없이 사용될 수 있는데 고용량 수준을 투여하는 경우에는 소량으로 나누어 하루에 걸쳐 투여하는 것이 바람직하다.

<57> 경구 투여를 위하여, 시트르산 나트륨, 탄산칼슘 및 인산디칼슘과 같은 여러가지 부형제를 함유하는 정제는, 전분 바람직하게는 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산 및 특정 규산염 착

물과 같은 여러가지 봉해제 및 폴리비닐 피롤리돈, 슈크로즈, 젤라틴 및 아라비아 검과 같은 결합제와 함께 사용할 수 있다. 또한, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 술페이트 및 탈크와 같은 윤활제는 정제화를 위해 때때로 매우 유용하다. 유사한 형태의 고체 조성물이 연질 및 경질-충진 젤라틴 캡셀내의 충진제로서 사용될 수도 있다. 이와 관련된 바람직한 물질에는 락토오즈 또는 유당뿐만 아니라 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 수성 현탁제 또는 엘릭서를 경구 투여하는 것이 바람직한 경우, 이에 함유되는 필수적인 활성성분을 여러 가지 감미제 또는 향미제, 착색제 또는 안료 및 필요에 따라, 유화제 및/또는 현탁화제 뿐만 아니라 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이와 유사한 여러가지 혼합물과 같은 희석제와 함께 혼합하여 사용할 수 있다.

<58> 비경구 투여를 위해서는, 각종 물질이 약제학적 부문에서 유용한 바와 같이 본 발명 조성물에서 담체, 보조제 및 비히클로서 사용될 수 있다. 유성용액, 현탁액 또는 유화액과 같은 주사제는 필요한 적정 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지 기술에 의해 제형화시킬 수 있다. 멸균 주사제에는 예를 들어 멸균 비발열성물 또는 1,3-부탄디올과 같은 비경구적으로 허용되는 무독성 희석제 또는 용매를 사용할 수도 있다. 사용될 수 있는 기타의 허용가능한 비히클 및 용매에는 5% 텍스트로스 주사액, 링거주사액 및 염화나트륨 등장주사액이 있다. 또한 멸균, 비휘발성 오일은 통상 용매 또는 현탁화 매질로서 사용된다. 이런 목적으로 합성 모노-, 디- 또는 트리글리세라이드를 포함하여 어떠한 혼합 비휘발성 오일이라도 사용될 수 있다. 올레산과 같은 지방산이 주사 조성물의 제조에 사용될 수도 있다.

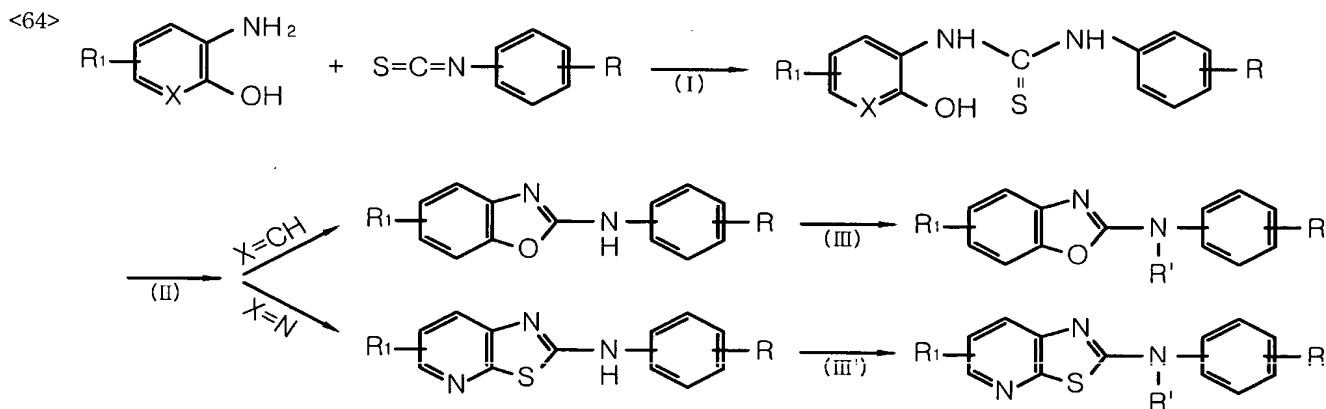
<59> 본 발명의 약학적 조성물의 직장투여용 좌제는, 상온에서는 고체이나 체온에서는 액체이어서 직장에서 용융되어서 약물을 방출하는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 적합한 비자극성 부형제와 약물을 혼합함으로써 제조될 수 있다.

<60> 또한, 전술한 유효성분을 포함한 조성물은 국부적으로 투여될 수도 있으며, 이러한 용도로는 표준 약제학적 실시예에 따라 크림제, 쉐브(salves), 젤리, 페이스트, 연고제 등으로 투여함이 바람직하다.

<61> 본 발명의 약학적 조성물의 유효성분을 이루는 상기 화학식(1)의 화합물을 제조하기 위해 여러 가지 합성방법을 사용할 수 있다. 이 방법들 중의 일부를 도식(1) 및 도식(2)에 의하여 기술한다.

<62> 본 발명의 약학적 조성물의 유효성분을 이루는 다른 화합물들 또한 적절한 출발물질을 사용하여 하기에서 설명하는 방법과 동일한 방법 또는 당해 기술분야에서 알려진 방법으로부터 제조될 수 있다.

<63> <도식 1>



<65> 상기 도식에서 R₁은 전술한 화학식(1)에서 정의한 바와 같고, R은 전술한 화학식(1)에서의 R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉의 각각의 정의와 동일하며, 1이상의 치환기를 의미하며, R'는 저급알킬기(그 정의는 상기 화학식(1) 내지 화학식(4)에서 사용한 바와 동일)를 의미한다.

- <66> 본 발명의 약학적 조성물의 유효성분을 이루는 화합물 중 그 구조에 있어서, 아미노 브리지($-NR_3-$, R_3 는 수소원자 또는 저급알킬기)를 포함하는 경우는 도식(1)에서 개략적으로 나타낸 제조방법에 의하여 제조될 수 있다.
- <67> 상기 제조방법을 보다 상세히 설명하면, 목적하는 최종 화합물에 따른 적절한 출발물질로서 2-아미노페놀 및 이소티오시아네이트를 선택하여 적절한 유기용매 중에서 반응시킴으로써 티오우레아계 중간물질을 합성한다(I).
- <68> 상기 반응(I)에 있어서 2-아미노페놀 화합물 1당량을 기준으로 하여, 이소티오시아네이트 화합물은 1-1.5 당량을 사용할 수 있고, 1-1.2 당량이 바람직하다.
- <69> 반응온도는 실온 내지 그 이상이 가능한데, 실온에서 반응을 진행하는 것이 바람직하며, 반응시간은 약 1 시간에서 24 시간 또는 그 이상도 가능하나, 12 시간이상 반응시키는 것이 바람직하다.
- <70> 이 때 사용되는 유기용매로는 메탄올, 에탄올, 에테르 등이 있으나, 메탄올이 가장 바람직하다.
- <71> 반응의 진행은 박층 크로마토그래피 (thin-layer chromatography)를 사용하여 확인할 수 있고, 상기 반응(I) 후 중간물질인 티오우레아계 화합물은 대부분의 경우 침전물로 얻어진다.
- <72> 다음 단계로 상기의 수득된 티오우레아계 화합물에 산을 가하여 폐환반응을 유도함으로써 목적화합물을 합성한다(II).
- <73> 우선, 상기 티오우레아계 화합물 일정량에 이를 충분히 용해할 수 있는 산을 부가한다. 이때 반응온도는 100 °C 내지 환류온도를 유지하며 반응시키며, 바람직하게는 환류온도에서 반

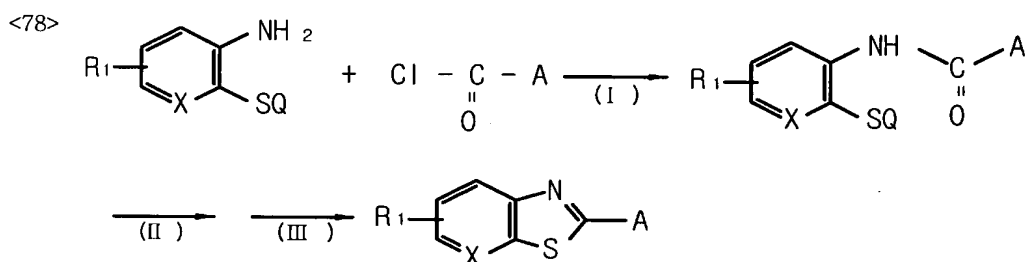
응시킨다. 반응시간은 약 1 시간에서 24 시간 또는 그 이상이 가능하지만, 12 시간 이상이 바람직하다.

<74> 반응(Ⅱ)에 사용하는 산은 트리플로로아세트산, 인산, 황산, 염산, 질산 등이 가능하나, 트리플로로아세트산 또는 인산이 바람직하고, 트리플로로아세트산이 가장 바람직하다.

<75> 반응이 완료되면, 본 발명이 속하는 기술분야에서 알려진 방법(예를 들면, 트리플로로아세트산을 사용한 경우에는 감압증류법)에 의하여, 상기의 산을 제거하고 목적하는 최종 화합물을 수득한다(Ⅱ).

<76> 나아가, 상기에서 언급한 아미노 브리지 구조의 수소대신 저급알킬기(R')가 치환된 화합물은 당해 기술분야에 알려진 치환반응을 통하여 용이하게 제조할 수 있다(Ⅲ,Ⅲ').

<77> <도식 2>



<79> 상기 도식에서 R₁ 및 X는 전술한 화학식(1)에서 정의한 바와 같고, Q는 고체지지체로서의 수지이다. 또한 A는 전술한 화학식(4)에서 정의한 바와 동일하다.

<80> 본 발명의 약학적 조성물의 유효성분을 이루는 화합물 중에서 그 구조에 있어서, 아미노 브리지(-NR₃-, R₃는 수소원자 또는 저급알킬기)가 존재하지 않는 화합물은 상기 도식(2)에서 개략적으로 나타난 제조방법에 의하여 제조될 수 있다.

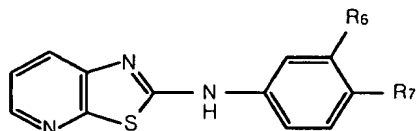
<81> 상기 제조방법을 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.

- <82> 최종 화합물을 얻기위하여 전통적인 용액상 합성방법을 사용하는 것도 가능하겠으나 고체상 합성방법(solid-phase synthesis)을 사용할 때 더욱 바람직한 결과를 얻을 수 있다.
- <83> 고체상 합성방법에 의할 경우, 고체지지체로 사용되는 수지로는 당해 기술분야의 숙련가가 용이하게 선택할 수 있는 것은 모두 가능하며, 특히 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 또는 4-메톡시트리틸 클로라이드 수지가 바람직하다.
- <84> 우선 출발물질 중 하나인 2-아미노벤젠티올 화합물을 티올기를 통하여 고체상 지지체인 수지, 예를 들면 2-클로로트리틸 클로라이드 수지에 결합시킨다. 이 때 사용하는 수지는 미리 적절한 유기용매, 예를 들면 메틸렌 클로라이드에 수분간 팽윤시킨 후 사용하는 것이 바람직하다.
- <85> 상기 수지가 결합된 2-아미노벤젠티올 화합물 및 또 다른 출발물질로서 벤조일클로라이드 화합물을 반응시킴으로써 아미드계 중간물질을 합성한다(I). 상기 반응(I)은 0℃ 내지 50℃에서 1 내지 7시간동안 진행시킬 수 있으며, 바람직하게는 실온에서 2 내지 5 시간동안 수행한다.
- <86> 상기 결합된 수지는 트리플로로아세트산 또는 트리에틸실란의 메틸렌클로라이드 혼합액, 바람직하게는 트리플로로아세트산 및 트리에틸실란의 메틸렌클로라이드 혼합액으로써 분리할 수 있다(II).
- <87> 수지로부터 분리된 상기 아미드계 중간물질은 디티오프레이톨(dithiothreitol)을 디메틸포름아미드 또는 메탄올과 같은 적절한 유기용매에 용해시킨 용액 중에서 폐환반응을 유도함으로써 목적하는 최종 화합물을 수득한다(III).

<88> 본 발명의 약학적 조성물의 유효성분을 이루는 구체적인 화합물(1-25) 및 그 제조방법을 기술하면 다음과 같다.

<89> 화합물 1-3

<90>



화합물의 번호	R ₆	R ₇
1	-H	-H
2	-H	-C ₂ H ₅
3	-Cl	-Cl

<91> 화합물 1의 제조방법

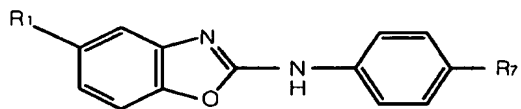
<92> 2-히드록시-3-아미노피리딘(70 mg, 0.64 mmol) 및 페닐 이소티오시아네이트 (100 μ l, 0.83 mmol)를 메탄올을 용매로 하여 하루 동안 실온에서 반응시킨 후 침전물을 메탄올로 세척하여 고체상의 N-(2-히드록시피리디노)-N'-페닐티오우레아를 수득한다. 상기 수득한 화합물 (39.2 mg, 0.16 mmol)에 트리플로로아세트산을 가하여 하루 동안 환류시킨 후 감압증류하여 트리플로로아세트산을 제거한 다음 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 고체상의 2-페닐 아미노피리디노티아졸을 수득한다.

<93> 화합물 2 및 3의 제조방법

<94> 각각의 화합물에 해당하는 적절한 출발물질로부터, 상기 화합물 1의 제조방법에 따라 화합물 2 및 3을 수득한다.

<95> 화합물 4-11

<96>



화합물의 번호	R ₁	R ₇
4	-H	-N=N-
5	-H	-H
6	-H	-C ₂ H ₅
7	-Cl	-N=N-
8	-Cl	-H
9	-Cl	-C ₂ H ₅
10	-NO ₂	-N=N-
11	-NO ₂	-C ₂ H ₅

<97> 화합물 4의 제조방법

<98> 2-아미노페놀(100 mg, 0.92 mmol) 및 4-페닐아조페닐 이소티오시아네이트(139 μ l, 0.92 mmol)를 메탄올을 용매로 하여 실온에서 하루 동안 교반시킨다. 반응 후 침전물을 걸러낸 후 소량의 에테르로 세척하여 고체상의 N-(2-히드록시페닐)-N'-페닐아조페닐 티오우레아를 수득한다. 상기 수득한 화합물(100 mg, 0.41 mmol)에 트리플로로아세트산을 가하여 하루 동안 환류시킨 후 감압증류하여 트리플로로아세트산을 제거하고 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 고체상의 4-페닐아조페닐 아미노벤조사졸(화합물 1)을 수득한다.

<99> 화합물 5 내지 11의 제조방법

<100> 각각 화합물에 해당하는 적절한 출발물질로부터, 상기 화합물 4의 제조방법에 따라 화합물 5 내지 11을 수득한다.

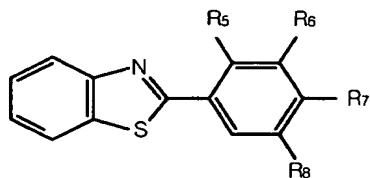


1020030047104

출력 일자: 2003/12/11

<101> 화합물 12-25

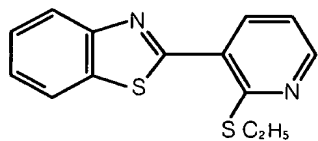
<102>



화합물의 번호	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
12	-H	-H	-H	-H
13	-H	-H	-F	-H
14	-H	-H	-NO ₂	-H
15	-SCHF ₂	-H	-H	-H
16	-H	-H	-CN	-H
17	-H	-H	-O(CH ₂) ₃ CH ₃	-H
18	-Cl	-H	-H	-NO ₂
19	-H	-H	-CH ₃	-NH ₂
20	-H	-H	-CH ₃	-H
21	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H
22	-H	-CH ₂ Cl	-H	-H

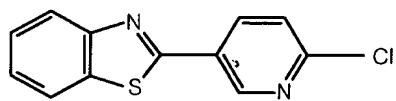
<103> 화합물 23

<104>



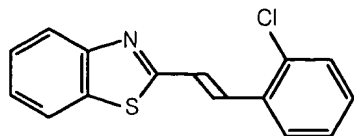
<105> 화합물 24

<106>



<107> 화합물 25

<108>

<109> 화합물 12의 제조방법

<110> 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 1 g(1.66 mmol/g, 1 당량)을 메틸렌 클로라이드 중에서 3-5분간 팽윤시킨 후, 여기에 N,N-디이소프로필에틸아민 1.162 mmol(0.202 ml, 0.7 당량) 및 2-아미노벤젠티올 1.66 mmol(0.178 ml, 1 당량)을 가한 다음, 상기 혼합액을 실온에서 3시간동안 천천히 교반한다. 이후 상기 수지를 여과한 다음 메틸렌 클로라이드/메탄올/N,N-디이소프로필에틸아민(85:10:5 v/v/v) 액으로 수세한다.

<111> 상기 과정으로부터 얻어진, 2-아미노벤젠티올이 그의 티올기를 통하여 결합된 2-클로로트리틸 수지 200 mg(2-아미노벤젠티올 적재율 0.332 mmol/g)을 N,N-디메틸포름아미드 5-6 ml에 현탁한 후, 여기에 벤조일 클로라이드 0.996 mmol(0.116 ml, 3 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.996 mmol(0.173 ml, 3 당량)을 가한 다음 상기 혼합액을 실온에서 3 시간동안 교반한다. 그 다음, 상기 수지를 여과하고 N,N-디메틸포름아미드 50 ml 및 메틸렌 클로라이드 50 ml 로써 세척한다. 여과기상의 잔존 수지는 65 %의 트리플로로 아세테이트/메틸렌 클로라이드 액 20 ml 및 5 %의 트리에틸렌 실란/메틸렌 클로라이드 액 20 ml로써 처리한다. 상기 과정으로부터 수득한 여과액은 오일상의 잔여물로 진공농축된 후, 디티오프레이톨(dithiothreitol) 0.2 mmol(0.031 g)을 함유한 디메틸포름아미드/메탄올(9:1 v/v) 10 ml에 용해시켜 실온에서 3 시간 동안 방치한다. 다음으로 에테르 또는 에틸아세테이트를 이용하여 추출하고 얻어진 추출물을 물로 수세한 다음 건조한 후 진공농축하여 화합물 12를 수득한다.

<112> 화합물 13 내지 25의 합성

- <113> 각각 화합물에 해당하는 적절한 출발물질로부터, 상기 화합물 12의 제조방법에 따라 화합물 13 내지 25을 수득한다.
- <114> 이하 하기 실시예에 의하여 본 발명을 자세히 설명하며, 이로써 본 발명의 범위가 제한되는 않는다. 또한 본 발명의 개념 또는 특허청구의 범위의 내용을 벗어나지 않는 범위에서 본 발명이 속한 기술분야의 숙련가에 의해 용이하게 행해질 여러가지 다른 태양, 변형 및 상응물도 본 발명에 포함됨을 명백히 한다.
- <115> 실시예
- <116> 본 발명의 화합물들(1)의 5-리폭시게나제에 대한 억제활성 시험을 하기에 기술하는 방법을 통하여 행하였다.
- <117> 생쥐(BALB/cJ mice)로부터 채취한 골수를 50% 증강배지(enriched medium; 100 units/ml 페니실린, 100 mg/ml 스트렙토마이신, 10 mg/ml 겐타마이신, 2 mM L-글루탐산, 0.1 mM 비필수 아미노산, 10 % 우태혈청을 함유하는 RPMI 1640)와 인터루킨-3의 공급원으로 50 % WEHI-3 세포 조절 배지(cell conditioned medium)를 사용하여 10 주간 배양하였다. 배양을 시작한 후 약 4 주가 된 때, 98 % 이상의 골수유래 비만세포를 확인하였다.
- <118> 상기에서 얻어진 골수유래 비만세포를 증강배지에서 1×10^6 cells/ml의 농도로 현탁하고 시험 화합물을 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도가 되도록 혼합한 후, 37 °C의 CO₂ 배양기 내에서 30분 동안 배양하였다. 다음으로, 상기 배지에 100 ng/ml 골수 세포증식인자(stem cell factor, SCF)를 가한 배양물을 원심분리(4°C, 120×g, 20분)하여 상청액으로부터 LTC₄ 효소면역측정 키트(LTC₄

enzyme immunoassay kit; 케이만 케미컬사, 앤 아버, 미국)를 사용하여 유리된 LTC₄의 양을 측정하였다.

<119> 상기 시험 화합물의 용매로는 디메틸설폭사이드(DMSO)를 사용하였고, 상기 세포증식인자는 곤충세포에서 배큘러바이러스 발현계(baculovirus expression system)를 이용하여 재조합된 것이다.

<120> 상기의 방법으로 본 발명의 약학적 조성물의 유효성분인 화합물들에 대한 각각의 5-리폭시게나제 억제활성을 측정하여, 그 결과를 표(1)에 나타내었다.

<121> 상기 활성시험에 사용된 각각의 시험 화합물은 전술한 화합물 1 내지 25이다.

<122> 【표 1】

실시예의 번호	IC ₅₀ (μ M)	실시예의 번호	IC ₅₀ (μ M)
1	9.52	14	11.04
2	10.27	15	1.54
3	1.58	16	4.32
4	6.28	17	9.30
5	8.91	18	2.50
6	1.21	19	4.16
7	12.61	20	5.27
8	4.50	21	2.76
9	0.95	22	2.49
10	28.37	23	6.11
11	23.88	24	5.55
12	7.26	25	2.92
13	11.22		

<123> 상기 표에서 실시예의 번호는 전술한 화합물의 번호와 일치한다.

【발명의 효과】

<124> 상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 화학식(1)의 화합물은 5-리폭시게나제 억제활성이 우수하여 생체 내 또는 생체 외에서 루코트리엔의 활성조절에 사용될 수 있는데, 구체적으로 루코트리엔의 활성과 관련된 질환 즉, 천식, 백일해, 건선, 관절염, 염증성 장질환, 낭포성



1020030047104

출력 일자: 2003/12/11

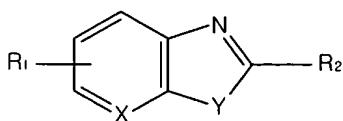
섬유화, 만성 기관지염, 통풍, 류마치스성 관절염, 폐혈증, 심근허혈증, 심장과민증, 뇌혈관 경련, 허혈, 알레르기성 비염 등을 포함하는 다양한 염증질환의 예방제, 치료제 및 치료보조제로 유용하게 사용될 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

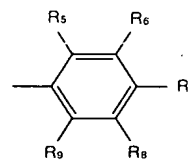
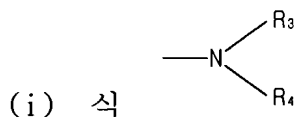
하기의 화학식(1)로 표시되는 화합물을 유효성분으로 하는 5-리폭시게나제 억제용 약학적 조성물.

< 화학식 1 >

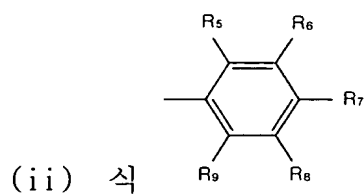


상기 식에서 X는 CH 또는 질소원자이고, Y는 황원자 또는 산소원자이며, R₁은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 수산기, 저급 알콕시기, 히드록시 저급알킬기, 또는 저급 알카노일기 이다.

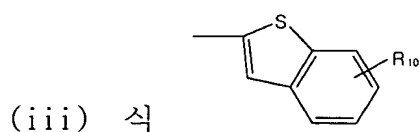
또한, R₂은 하기의 항목 (i) 내지 (v)에서 정의된 기 중에서 선택된 하나이다.



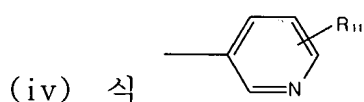
상기 식에서 R₃은 수소원자, 저급알킬기를 의미하며, R₄은 식 (ii) (식중 R₅, R₆, R₇, R₈, R₉은 동일하거나 다르며 각각 수소원자, 저급알킬기, 할로젠화저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 머캅토기, 저급알킬 머캅토기, 할로젠화저급알킬 머캅토기, 페닐 아조기, 저급 알킬페닐 아조기, 저급 알카노일기, 수산기, 저급 알콕시기, 또는 히드록시 저급알킬기이다)으로 표시되는 기이다.



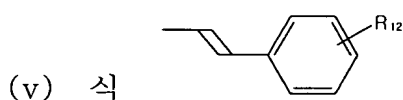
상기 식에서 R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 은 상기 (i)에서의 정의와 동일하다.



상기 식에서 R_{10} 은 수소원자 또는 저급알킬기이다.



상기 식에서 R_{11} 은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원자, 머캅토기, 또는 저급알킬 머캅토기이다.



상기 식에서 R_{12} 은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 저급 알카노일기, 수산기, 저급 알콕시기, 또는 히드록시 저급알킬기이다.

【청구항 2】

제 1항에 있어서, 5-리폭시게나제의 활성화에 의하여 야기되는 질환 즉, 천식, 백일해, 건선, 관절염, 염증성 장질환, 낭포성 섬유화, 만성 기관지염, 통풍, 류마치스성 관절염,



패혈증, 심근허혈증, 심장과민증, 뇌혈관경련, 허혈, 알레르기성 비염을 포함하는 질환의 예방, 치료 및 치료보조용 약학적 조성물.

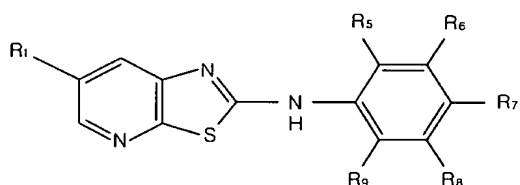
【청구항 3】

제 2항에 있어서, 상기 질환이 천식임을 특징으로 하는 약학적 조성물.

【청구항 4】

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식(2)으로 표시되는 것임을 특징으로 하는 약학적 조성물.

< 화학식 2 >

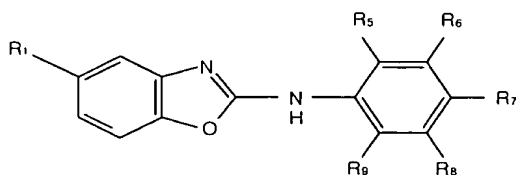


상기 식에서 R₁은 수소원자, 저급알킬기, 할로겐원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 수산기, 저급 알콕시기, 히드록시 저급알킬기, 또는 저급 알카노일기이고; R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉은 동일하거나 다르며, 각각 수소원자, 저급알킬기, 할로젠화저급알킬기, 할로겐원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 머캅토기, 저급알킬머캅토기, 할로젠화저급알킬 머캅토기, 페닐 아조기, 저급 알킬페닐 아조기, 저급 알카노일기, 수산기, 저급 알콕시기, 또는 히드록시 저급알킬기이다.

【청구항 5】

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식(3)으로 표시되는 것임을 특징으로 하는 약학적 조성물.

< 화학식 3 >

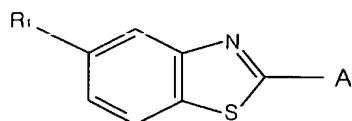


상기 식에서 R_1 은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 수산기, 저급 알콕시기, 히드록시 저급알킬기, 또는 저급 알카노일기이고; R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 은 동일하거나 다르며, 각각 수소원자, 저급알킬기, 할로젠화저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 머캅토기, 저급알킬머캅토기, 할로젠화저급알킬 머캅토기, 페닐 아조기, 저급 알킬페닐 아조기, 저급 알카노일기, 수산기, 저급 알콕시기, 또는 히드록시 저급알킬기이다.

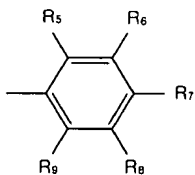
【청구항 6】

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식(4)으로 표시되는 것임을 특징으로 하는 약학적 조성물.

< 화학식 4 >



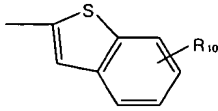
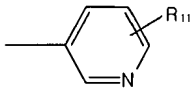
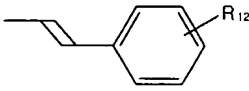
상기 식에서 R_1 은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 수산기, 저급 알콕시기, 히드록시 저급알킬기, 또는 저급 알카노일기이고; A는 식



(식중 R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 은 동일하거나 다르며 각각 수소원자, 저급



알킬기, 할로젠화저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 머캅토기, 저급알킬 머캅토기, 할로젠화저급알킬 머캅토기, 페닐 아조기, 저급 알킬페닐 아조기, 저급 알카노일기, 수산기, 저급 알콕시기, 또는 히드록시 저급알킬기이다)으로 표시되

는 기, 식  (식중 R₁₀은 수소원자 또는 저급알킬기이다)으로 표시되는 기, 식  (식중 R₁₁은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원자, 머캅토기, 또는 저급알킬 머캅토기이다)로 표시되는 기 및 식  (식중 R₁₂은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠

원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 또는 저급 디알킬아미노기, 저급 알카노일기, 수산기, 저급 알콕시기, 또는 히드록시 저급알킬기이다)로 표시되는 기 중에서 선택되는 하나이다.

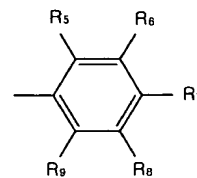
【청구항 7】

제 4항에 있어서, 상기 R₁은 수소원자 또는 저급알킬기이고, 상기 R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉은 동일하거나 다르며, 각각 수소원자, 저급알킬기 또는 할로젠원자인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

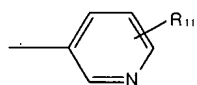
【청구항 8】

제 5항에 있어서, 상기 R₁은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원자, 또는 니트로기이고, 상기 R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉은 동일하거나 다르며, 각각 수소원자, 저급알킬기 또는 페닐 아조기인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

【청구항 9】

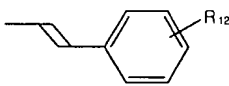


【청구항 9】항에 있어서, 상기 R₁은 수소원자 또는 저급알킬기이고, 상기 A는 식
(식중 R₅, R₆, R₇, R₈, R₉은 동일하거나 다르며 각각 수소원자, 저급알킬기, 할로젠화저급알킬기, 할로젠원자, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 저급 디알킬아미노기, 머캅토기, 저급알킬 머캅토기, 할로젠화저급알킬 머캅토기 또는 저급 알콕시기이다)으로 표시되는 기, 식



(식중 R₁₁은 수소원자, 저급알킬기, 할로젠원소, 머캅토기, 또는 저급알킬 머캅

토기이다)로 표시되는 기 및 식



(식중 R₁₂은 수소원자, 저급알킬기 또는 할로

겐원자이다)로 표시되는 기 중에서 선택되는 하나인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.